

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication : 2 776 188

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : 98 03449

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 7/48, A 61 K 7/40, 7/06, 7/50, 7/075, 38/05

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 20.03.98.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.09.99 Bulletin 99/38.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : PIERRE FABRE Dermo-Cosmétique
Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : FORT LACOSTE LYDIE, BEL AGNES,
GINESTAR GONZALEZ JOSE et NAVARRO ROGER.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE EN Dermo-COSMETOLOGIE.

⑤⑦ La présente invention concerne l'utilisation de l'oléa-
mide de glycyglycine en dermo-cosmétologie pour protéger
les fibres de soutien du tissu conjonctif des phénomènes de
glycation et d'élastose, et d'une manière plus générale, en
stimulant le métabolisme cellulaire.

FR 2 776 188 - A1



5 La présente invention concerne l'utilisation de l'oléamide de glycyglycine en dermo-cosmétologie pour fabriquer une composition destinée à protéger les fibres de soutien du tissu conjonctif des phénomènes de glycation et d'élastose, et d'une manière plus générale en stimulant le métabolisme cellulaire.

10 Parallèlement au vieillissement cutané intrinsèque, dit chronologique, qui est génétiquement programmé, il existe un vieillissement cutané induit, où différents facteurs extrinsèques participent, parmi lesquels les U.V. et le stress oxydatif jouent un rôle important.

15 Au niveau du derme, on observe donc, à côté d'une diminution de l'activité métabolique du fibroblaste, une altération des fibres de la matrice, notamment des fibres de collagène et d'élastine.

Ainsi, les fibres de collagène sont particulièrement sensibles à la glycation qui est
20 un des phénomènes responsables du vieillissement des structures protéiques (M. STERNBERG, P. URIOS, A. BORSOS, G. MOZERE, G. HIRBEC, R. GUILLOT, J. PEYROUX, J. Med. Esth. et Chir. Derm., Mars 97 (93), XXIV, 13-18). Il s'agit d'une réaction non enzymatique entre un sucre réducteur, comme le glucose, et une protéine à longue durée de vie, comme le collagène. Elle se déroule en deux
25 étapes :

- réaction entre la fonction aldéhyde d'un sucre réducteur et la fonction amine d'une protéine : formation d'une base de Schiff qui subit un réarrangement en produit d'Amadori. Cette étape est réversible, puis
- 30 - intervention de processus oxydatifs au cours desquels se forment des produits intermédiaires très réactifs, des déoxyosones. Ces derniers possèdent des fonctions cétones qui leur permettent de réagir avec d'autres fonctions amines libres portées par d'autres protéines. On aboutit ainsi à un pontage irréversible des fibres avec formation de produits finaux de glycation (A.G.E. en abrégé),
35 dont le taux augmente avec l'âge. On observe une réticulation des fibres de collagène, entraînant probablement une altération des interactions fibroblaste/matrice si bien que le tissu conjonctif se sclérose.

La raréfaction des fibres élastiques est un autre phénomène observé au cours du vieillissement (L. ROBERT, A.M. ROBERT, J. Med. Esth. Et Chir. Derm., 1993 (12), XX, (80), 211-217).

- 5 Dès l'âge adulte, la synthèse d'élastine devient plus faible et très lente. A ce phénomène s'ajoute une destruction accrue de l'élastine par des élastases, enzymes protéolytiques dont l'activité augmente avec l'âge.

- 10 Par ailleurs, l'exposition chronique aux U.V. provoque des altérations qui viennent s'ajouter au vieillissement intrinsèque. Les fibres élastiques, sous l'effet des U.V., deviennent plus courtes et plus épaisses, elles se transforment en une masse amorphe: on parle d'élastose actinique.

- 15 Les élastases relèvent apparemment de plusieurs catégories d'enzymes. La plus importante paraît être l'élastase produite par les fibroblastes cutanés eux-mêmes.

- 20 Une autre source potentielle d'élastases est représentée par les leucocytes véhiculés par le sang. Les leucocytes polynucléaires portent dans leurs granules une sérine-protéase puissante (l'élastase leucocytaire) pouvant attaquer non seulement les fibres élastiques mais pratiquement tous les constituants de la matrice extra-cellulaire.

- 25 Cette enzyme est particulièrement activée dans des phénomènes inflammatoires, qui peuvent notamment être observés après une exposition aux U.V.

- Pour lutter contre les mécanismes impliqués dans le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque que nous avons décrits précédemment, de nombreuses voies d'approche sont proposées.

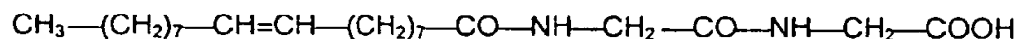
- 30 La demande de brevet FR-2 666 226 propose d'associer un système filtrant sur l'étendue du spectre des fréquences photoniques, au moins un composant anti-radicalaire comme la vitamine E et, au moins, un composant anti-élastasique, comme la vitamine P.

- 35 Par ailleurs, la demande de brevet FR-2 668 365 décrit des acylpeptides pour lutter contre le vieillissement. Plus précisément, ce document démontre que la camosine ou le peptide Gly-His-Lys, chacun acylé du côté N-terminal par un acide gras en

C12-C18, conservent respectivement leur activité biologique antioxydante ou stimulatrice de la synthèse de collagène. Dans les compositions cosmétiques décrites, l'acide gras confère un caractère lipophile plus marqué au peptide actif pour faciliter sa pénétration dans le stratum corneum. L'acide gras en question ne sert donc qu'à véhiculer le peptide au niveau cutané et ne présente aucune activité biologique propre.

La demande de brevet WO-96/28008 propose d'associer dans un produit anti-
vieillessement deux principes actifs : un actif capable d'inhiber la formation du
produit d'Amadori dès la première étape de glycation du collagène, et un actif ayant
des propriétés anti-élastase, de manière à protéger les deux types de fibres du tissu
conjonctif. WO-96/28008 porte donc sur l'association de deux actifs pour lutter
contre le vieillissement cutané.

L'oléamide de glycylglycine de formule :



est un lipo-peptide ou acyl-peptide issu de la condensation de l'acide oléique et du
dipeptide glycylglycine.

L'oléamide de glycylglycine est connu pour ses propriétés tensioactives dans des
compositions détergentes liquides (US-4 732 690 et JP-59 84 994).

La présente invention, a pour objet l'utilisation de l'oléamide de glycylglycine pour
fabriquer une composition destinée à lutter contre la glycation et l'élastose des
fibres protéiques du tissu conjonctif.

Plus précisément, la composition contenant l'oléamide de glycylglycine selon
l'invention permet, d'une part, de protéger le collagène des phénomènes précoces
de glycation, et d'autre part, de protéger l'élastine de l'attaque des élastases, tout en
assurant -et ceci de manière tout à fait novatrice- une action sur le métabolisme du
fibroblaste.

Dans le cadre de la présente invention, la composition contenant l'oléamide de
glycylglycine permet de lutter contre tous les processus biologiques dans lesquels
sont impliqués la glycation et/ou l'élastose des protéines.

La composition contenant l'oléamide de glycyglycine permet avantageusement de lutter contre le vieillissement cutané photo-induit et de stimuler le métabolisme cellulaire pour améliorer la qualité de la peau et des phanères.

- 5 La composition contenant l'oléamide de glycyglycine permet également de lutter contre les complications du diabète.

La composition contenant l'oléamide de glycyglycine est de préférence une composition cosmétique, dermatologique ou alimentaire.

10

La composition décrite précédemment contient de préférence 0,0001 à 20 % en poids d'oléamide de glycyglycine par rapport au poids total de la composition.

- Cette composition contient avantageusement un agent anti-glyquant comme
15 l'amino-guanidine, la glycyglycine ou le bromure de phénacylthiazolium, et/ou de l'acide oléique.

- La composition selon l'invention peut également contenir tout excipient approprié et d'autres agents actifs tels que les agents anti-vieillessement, comme la DHEA ; les
20 rétinoïdes, notamment le rétinol ; des vasculoprotecteurs, comme la rutine, l'hespéridylméthylchalcone ; des anti-radicalaires, des chélateurs du fer, comme le furildioxyde ; des hormones, telles que les oestrogènes ; des vitamines, dont la vitamine C ; des anti-inflammatoires ; des dépigmentants, dont l'hydroquinone ; des anti-chutes, dont le minoxidil ; des agents hydratants dont le glycolate de guanidine ;
25 des filtres solaires ; des cicatrisants ; des eaux thermales ; au moins un hydrolysât de protéine aux propriétés chélatrices ; un agent de protection contre les UV, en particulier un écran minéral.

- Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée, et proposent
30 notamment un procédé de synthèse de l'oléamide de glycyglycine et des compositions dermo-cosmétiques contenant l'oléamide de glycyglycine.

- La figure 1 représente l'activité antglyquante (exprimée en nmoles HMF/mg d'hydrolysât) d'un actif anti-glyquant classique, l'aminoguanidine, et l'activité anti-
35 glyquante de la glycyglycine (gly-gly) avec un effet dose (1 nM, 10 nM et 100 nM).

La figure 2 donne l'activité anti-élastase in vitro (exprimée par l'aire de lyse en cm² sur un gel d'argose) du mélange glycyglycine (gly-gly), de l'acide oléique, du mélange glycyglycine/acide oléique, et de l'oléamide de glycyglycine.

- 5 La figure 3 donne la cinétique de rétraction in vitro de six structures tissulaires tridimensionnelles contenant respectivement 0,002 % de gly-gly, 0,003 % d'acide oléique, 1 % ou 5 % d'un témoin, 0,003 % d'acide oléique, un mélange de 0,002 % de gly-gly et 0,005 % d'oléamide de glycyglycine. On donne en ordonnée le pourcentage de rétraction et en abscisse le temps en heures.

10

EXEMPLE 1 : Préparation de l'oléamide de glycyglycine

Dans un ballon, sous agitation magnétique, la glycyglycine (1 eq) est mise en suspension dans 60 ml de tétrahydrofurane et 10 ml d'eau. On y ajoute la soude microperlée (1,3 eq) puis on agite à température ambiante jusqu'à dissolution complète. On coule ensuite goutte à goutte l'oléoylchlorure (1,3 eq). On laisse le mélange 12 heures à température ambiante sans agitation, puis on le dilue avec 100 ml d'eau. On filtre le précipité. Les cristaux obtenus sont blancs crème d'aspect gras. On réempâte les cristaux dans 60 ml de méthanol à reflux (65°C) pendant 1
15
20 heure. On refroidit à $15 \pm 5^\circ\text{C}$ et on filtre. Les cristaux blanc crème sont séchés sous étuve à vide à 50°C. Le rendement est de 50 %.

On peut également utiliser comme source d'acides gras, des hydrolysats d'huiles riches en acide oléique, et comme source de glycyglycine, des hydrolysats de protéines.
25

EXEMPLE 2 : Mise en évidence in vitro de l'activité antiglyquante de la glycyglycine vis-à-vis des phénomènes précoces de glycation

- 30 L'activité inhibitrice de la glycyglycine est évaluée et comparée à celle de l'aminoguanidine en utilisant un modèle in vitro, acellulaire, de glycation du collagène de type I, selon le protocole suivant.

1) Glycation *in vitro* du collagène

35

L'actif anti-glyquant est introduit dans une solution contenant du glucose 250 mM et du collagène de type I. L'aminoguanidine agit notamment en bloquant le

groupement carbonyle du produit d'Amadori, stoppant ainsi la glycation à son stade précoce (M. Brownlee et coll., *Science*, 1986 (6), 232, 1629-1632).

Le mélange est incubé à 37°C pendant 8 jours puis le glucose non fixé est éliminé par dialyse. Après lyophilisation du collagène, on procède à un dosage à l'acide thiobarbiturique pour déterminer le taux de glycation.

2) Dosage à l'acide thiobarbiturique

Cette méthode permet le dosage de sucres liés aux cétoamines.

Le lyophilisat, après être pesé, est dissous dans l'acide oxalique 0,5 M. On laisse incubé à 120°C pendant 1 heure, puis à 40°C pendant 45 min après avoir ajouté de l'acide thiobarbiturique à 50 mM.

La densité optique du mélange, lue à 443 nm, est proportionnelle au taux de glycation exprimé en nmoles HMF formé par mg de lyophilisat.

Les résultats obtenus présentés figure 1 montrent l'activité anti-glyquante de la glycylglycine avec un effet-dose. A 100 mM, on obtient une activité équivalente à celle de l'aminoguanidine, actif anti-glyquant de référence.

EXEMPLE 3 : Mise en évidence in vitro de l'activité anti-élastase de l'oléamide de glycylglycine et de l'acide oléique.

L'activité anti-élastase de l'oléamide de glycylglycine est évaluée comparativement à celle de l'acide oléique seul, la glycylglycine seule et de l'acide oléique associé à la glycylglycine (B. Ashe et coll., *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 1977, 75, 194).

La méthode utilisée est une technique in vitro acellulaire, basée sur la diffusion d'élastase dans un gel d'agarose contenant de l'élastine insoluble colorée par l'orcéïne et dispersée dans le gel avec ou sans principe actif. La lecture du diamètre de lyse permet de calculer le pourcentage d'inhibition de l'enzyme par le principe actif.

La figure 2 montre que l'oléamide de glycyglycine a une activité anti-élastase importante et que celle-ci est apportée par l'acide oléique. En effet, le mélange acide oléique / glycyglycine a le même niveau d'activité que l'acide oléique.

5

EXEMPLE 4 : Cinétique d'action de l'oléamine de glycyglycine sur le métabolisme cellulaire.

10 Pour objectiver cette activité, on utilise le modèle cellulaire de derme équivalent de type Bell. Il permet, grâce à une mise en culture de fibroblastes sur un support de collagène, de reproduire in vitro une structure tissulaire tridimensionnelle et de rendre compte des interactions fibroblaste-matrice, le fibroblaste étant impliqué dans le maintien de la structure dermique.

15 La capacité des fibroblastes, ensemencés dans un milieu défini avec ou sans actif, à organiser les fibres de collagène les unes par rapport aux autres et de les faire se rétracter, se concrétise par une diminution de surface de ce derme. Ce test traduit la capacité du fibroblaste à modeler, par ce biais, un véritable tissu. On suit donc la cinétique de contraction de ce derme sur 7 jours, cette cinétique étant liée au
20 métabolisme de la cellule.

Les concentrations en actifs employées correspondent à des doses auxquelles ces actifs se sont avérés non cytotoxiques et non prolifératifs.

25 La figure 3 montre par ordre croissant d'activité que l'oléamide de glycyglycine est plus efficace que l'acide oléique, l'association acide oléique/glycyglycine, la glycyglycine.

30 Cela traduit l'activité stimulante très spécifique de l'oléamide de glycyglycine sur le métabolisme du fibroblaste (les deux actifs associés ayant peu d'activité) et donc sa capacité à régénérer un tissu.

Ainsi, l'oléamide de glycyglycine possède, en plus des propriétés de protection des fibres du tissu conjonctif, une activité propre sur le métabolisme du fibroblaste et,
35 par là même, sur le vieillissement intrinsèque.

Les formules présentées dans les exemples suivants sont données à titre illustratif. Elles peuvent être généralisées à l'ensemble des catégories de produits de dermo-cosmétologie, de compléments par voie orale et de produits pharmaceutiques.

- 5 Dans les exemples de compositions, les chiffres sont exprimés en pourcentage massique.

EXEMPLE 5 : Produit antisolaire avec filtres organiques et écrans minéraux :

10

1. PHASE HUILEUSE

ISODODECANE	1 - 10
TRIGLYCERIDE CAPRIQUE / CMRYLIQUE	1 - 10
PEG 45/ DODECYL GLYCOL COPOLYMER	0,01 / 5

15

2. AGENT LIPOPHILE:

TRIGLYCERIDES DE LAIT HYDROXYLES	0,1- 5
----------------------------------	--------

3. PHASE AQUEUSE

20 PEMULEN TR 1®	0,01 - 0,09
GOMME XANTHANE	0,05 - 1

4. ACTIFS ET EXCIPIENTS

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
25	DIOXYDE DE TITANE ULTRA FIN	1 - 30
	OXYDE DE ZINC ULTRA FIN	1 - 30
	ESTERS CINNAMIQUES	0,1 - 10
	DERIVES DU DIBENZOYL METHANE	0,05 - 5
	CONSERVATEURS	QS
30	ANTI RADICALAIRES	0,01 - 3
	PARFUM	QS
	SODIUM HYDROXYDE	QS
	EAU PURIFIEE	QSP 100

35

EXEMPLE 6 : Baume après rasage

1. PHASE HUILEUSE		
	ISODODECANE	1 - 20
5	DIMETHICONE	1 - 5
2. AGENT LIPOPHILE		
	TRISTEARATE DE SORBITAN	0,01 - 5
3. PHASE AQUEUSE		
10	ETHANOL à 95° DENATURE	1 - 40
	BUTYLENE GLYCOL	0,5 - 10
	MACROGOL 200	0,1 - 10
	POLYMERE RETICULE D'ALKYLACRYLATE EN C10-C30	0,05 - 2
15	4. ACTIFS ET EXCIPIENTS	
	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	LACTATE DE MENTHYLE	0,1 - 1
	CHELATEUR DE FER	0,001 - 5
20	ALLANTOINE	0,05 - 0,5
	ALPHA BISABOOL	0,1 - 1
	HYDRATANTS	0,1 - 10
	D-PANTHENOL	0,01 - 1
	NEUTRALISANTS	QS
25	CONSERVATEURS	QS
	COLORANTS	QS
	PARFUM	QS
	EAU PURIFEE	QSP 100

30

EXEMPLE 7 : Lait corporel vitaminé :

1. PHASE HUILEUSE		
	BEURRE DE KARITE	1 - 10
35	TRIGLYCERIDE CAPRIQUE / CAPRYLIQUE	1 - 10
	SQUALANE VEGETAL	1 - 20
	EXTRAIT HUILEUX DE CALENDULA	1 - 25

2. AGENT LIPOPHILE

TRIOLEATE DE SORBITAN	0,05 - 4
-----------------------	----------

3. PHASE AQUEUSE

5	PEMULEN TR 2 ®	0,1 - 2
	VEEGUM ULTRA ®	0,1 - 2
	DERIVE CELLULOSIQUE	0,05 - 0,5
	GLYCEROL	0,5 - 15
	BUTYLENE GLYCOL	0,5 - 20

10

4. ACTIFS ET EXCIPIENTS

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	α-TOCOPHEROL	0,01
	HYDROLYSAT DE PROTEINES	0,001 - 5
15	VITAMINE A PALMITATE	0,01 - 0,5
	ACIDE ASCORBIQUE	0,01
	ESTER GLYCERIQUE DE VITAMINE F	0,5
	ALLANTOINE	0,1 - 0,5
	CONSERVATEURS	QS
20	NEUTRALISANTS	QS
	COLORANTS	QS
	EAU THERMALE D'AVENE	QSP 100

25 **EXEMPLE 8 : Produit antisolaire 100 % minéral :****1. PHASE HUILEUSE**

	C12-15 ALKYL BENZONATE	1 - 10
30	ISODODECANE	1 - 20
	CYCLOMETHICONE	1 - 20
	DIMETHICONE	0,5 - 10

2. AGENT LIPOPHILE

35	TRIGLYCERIDES DE LAIT HYDROXYLES	0,1 - 5
----	----------------------------------	---------

3. PHASE AQUEUSE

PEMULEN TR 1 ®	0,05 - 3
CARBOMER	0,05 - 2

5 4. ACTIFS ET EXCIPIENTS

OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
DIOXYDE DE TITANE ULTRA FIN	1 - 30
HYDROLYSAT DE PROTEINES	0,001 - 5
OXYDE DE ZINC ULTRA FIN	0,1 - 30
10 VITAMINE E ACETATE	0,05 - 2
SILICE HYDROGENEE	0,05 - 2
OXYDE DE FER ULTRA FIN	QS
CONSERVATEURS	QS
HYDROXYDE DE SODIUM	QS
15 PARFUM	QS
EAU THERMALE D'AVENE	QSP 100

20

EXEMPLE 9 : Après soleil visage :**1. PHASE HUILEUSE**

BEURRE DE KARITE	1 - 10
25 VASELINE BLANCHE	1 - 15
C12-15 ALKYL BENZONATE	1 - 20

2. AGENT LIPOPHILE

30 TRIOLEATE DE SORBITAN	0,5 - 3
--------------------------	---------

3. PHASE AQUEUSE

GOMME XANTHANE	0,1 - 0,5
GLYCEROL	5 - 10
35 MACROGOL R 600®	1 - 10
OCTOXYGLYCERINE	0,1 - 5

4. ACTIFS ET EXCIPIENTS

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	ALLANTOÏNE	0,05 - 1
	AGENT CHELATEUR	0,001 - 5
5	ALPHA BISABOOL	0,05 - 1
	VITAMINE C	0,01 - 0,5
	VITAMINE E	0,05 - 3
	VITAMINE E ACETATE	0,1 - 2
	VITAMINE F ESTER GLYCERIQUE	0,5 - 2
10	CONSERVATEURS	QS
	ANTIOXYDANTS	QS
	COLORANTS	QS
	PARFUM	QS
	EAU THERMALE	QSP 100
15		

EXEMPLE 10 : Stick écran minéral 50B/10A :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
20	DOW CORNING 3225 C®	10
	DECAMETHYL CYCLOPENTASILOXANE	1 - 10
	PATE DE TITANE	1 - 50
	SPECTRAVEIL MOTG®	0,1 - 20
	VASELINE BLANCHE QUALITE A	1,000
25	BENTONE 38® STERILISEE	0,1 - 2
	MONOSTEARATE DE GLYCEROL	0,1 - 2
	MONOMULS 90L12®	0,1 - 2
	ACETATE D'ALPHA-TOCOPHEROL	0,500
	NaCl SUPER EPURE DESULFATE	2,000
30	LELTROL TF	0,150
	WITCONOL APM®	0,800
	PARAHYDROXY BENZOATE	0,600
	EUXYL K 400®	0,100
	GLYCEROL	8,000
35	EDETATE DISODIQUE PH EU	0,200
	MELANGE PIGMENTAIRE 14123	2,000
	PARFUM	0,1000

AEROSIL R972®	0,100
BUTYL HYDROXY TOLUENE	0,0100
EAU THERMALE D'AVENE	100,00

5

EXEMPLE 11 : Crème solaire minérale :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	CHELATEUR DE FER	0,001 - 5
10	ELFACOS S 37®	0,6
	ABIL WE 09®	4
	PARAFFINE LIQUIDE	1 - 10
	TiO2 PATE	1 - 70
	NaCl	0,7
15	CONSERVATEURS	QSP
	OXYDE DE ZINC ENROBE	1 - 5
	GUAR HYDROXYPROPYLTRIMONIUM	0,7
	EAU	QSP 100
	BENTONE 38 - QUATERNIUM 18®	0,1 - 5
20	AEROSIL R 972®	0,1 - 5

EXEMPLE 12 : Crème solaire E/H minérale +/- organique :

25	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	HOSTERACIN W/O	10 - 15
	PATE DE TiO2	1 - 70
	ANTARON WP 660	0,1 - 3
	ZnO ENROBE ET EMPATE A 50 %	1 - 50
30	CONSERVATEURS	QSP
	CINNAMATE	0 - 10
	DIBENZOYLMETHANE	0 - 4
	EAU	QSP 100
	GAMMA ORYZANOL	0,2
35	BENTONE 38®	0,1 - 5
	AEROSIL R 972®	0,1 - 6

EXEMPLE 13 : Crème solaire E/silicone :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE		0,0001 - 20
	ABIL EM 90		1 - 5
5	HYDROLYSAT DE PROTEINES		0,001 - 5
	ABIL WAX 9801		0,2 - 6
	DOW 345		0,1 - 10
	TiO2 EMPATE A 30 %		0,1 - 70
	ZnO ENROBE POUDRE		0,1 - 25
10	EAU	QSP	100
	NaCl		0,1 - 3

EXEMPLE 14 : Crème solaire E/H :

15	OLEAMIDE DE GLYCYLCLYCINE		0,0001 - 20
	ISOLAN GI 34®		0,5 - 5
	AGENT CHELATEUR		0,001 - 5
	TiO2 EMPATE A 50 %		1 - 601 - 60
20	ZnO EN SUSPENSION A 60 %		1 - 50
	DOW 345		1 - 10
	VASELINE BLANCHE		1 - 10
	EAU	QSP	100
	GLYCEROL		1 - 10
25	NaCl		0,1 - 2

EXEMPLE 15 : Crème solaire E/H silicone compact :

30	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE		
	ABIL WE 09®		0,0001 - 20
	HYDROLYSAT DE PROTEINES		0,5 - 5
	EAU		0,001 - 5
	CIRE DE CARNAUBA		1
35	LANOLINE HYDROGENEE		1 - 10
	ACETOXYSTEARATE		1 - 10
	TiO2 EMPATE à 50 % dans le FINSOLV TN et le CETIOL V		1 - 10

	ZnO ENROBE	1 - 70
	BENZYLIDENE CAMPHRE	1 - 25
	DIBENZOYL METHANE	0 - 8
	BUTYL HYDROXY TOLUENE	0 - 4
5	OXYDE DE FER ENROBE	10 - 2
	BENTONE 34®	0,1 - 5
	AEROSIL®	0,1 - 5
10	<u>EXEMPLE 16 : Fond de teint sans émulsionnant :</u>	
	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	TRIOLEATE DE SORBITAN	0,1 - 2
	NYLON	0 - 5
15	LAUROYL LYSINE	0 - 10
	TALC	1 - 10
	DIOXYDE DE TITANE	1 - 10
	CI 77492®	0,01 - 2
	CI 77491®	0,01 - 2
20	CI 77499®	0,01 - 1
	ESTERS	1 - 25
	CONSERVATEURS	QSP
	PEMULEN TR1®	0,01 - 1
	CARBOPOL 940®	0 - 1
25	VEEGUM	0 - 1
	EAU	QSP
	TEA	pH \cong 6,5

30 EXEMPLE 17 : Crème solaire :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	DIBENZOYLMETHANE	0,1 - 5
	OCTYL METHOXYCINNAMATE	0,1 - 10
35	DIOXYDE DE TITANE	0,1 - 25
	PARAFFINE ET DIOXYDE DE TITANE	
	ET OXYDE DE FER ET METHICONE	0 - 15

	ALKYLBENZOATE EN C12-C15	0,5 - 15
	OCTYLDODECYL NEOPENTANOATE	0,5 - 15
	MONOI	0 - 5
	ALCOOL CETYLIQUE	0 - 1
5	CYCLOMETHICONE ET DIMETHICONOL	0 - 10
	TRIOLEATE DE SORBITAN	0,1 - 5
	ACETATE DE TOCOPHEROL	0 - 1
	EAU OU EAU D'EAU THERMALE AVENE	QSP
	GLYCERINE	0 - 10
10	POLYMERE RETICULE ACRYLATES/ ALKYLACRYLATES EN C10-C30	0,01 - 1
	CARBOMERE	0 - 1
	HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE	0 - 1
	CONSERVATEURS	QSP
15	EDTA DISODIQUE	0 - 0,3
	PARFUM	
	TRIETHANOLAMINE QSP	6 - 8
	CAPTEUR DE RADICAUX LIBRES (Flavonoïdes, Extrait d'Hibiscus, Carotène)	0 - 2
20		

EXEMPLE 18 : Crème solaire sans filtre chimique :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
25	TALC	0 - 10
	AGENT CHELATEUR DU FER	0,001 - 5
	DIOXYDE DE TITANE	0,5 - 25
	OXYDE DE ZINC	0,5 - 10
	SULFATE DE BARYUM	0 - 5
30	POLYGLYCERYL-10 DECASTEARATE	0 - 5
	HUILE VEGETALE	1 - 20
	HUILE MINERALE	1 - 20
	POLYMERE RETICULE ACRYLATE / ALKYLACRYLATE EN C10-C30	0,01 - 1
35	CARBOMERE	0 - 1
	GOMME XANTHANE	0 - 1
	EAU	QSP

CONSERVATEURS

QSP

TEA ou AMP

pH

6 - 8

5 EXEMPLE 19 : Spray solaire :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	CINNAMATE	0 - 10
	HYDROLYSAT DE PROTEINES	0,001 - 5
10	SUSPENSION DE DIOXYDE DE TITANE	0,5 - 20
	ALKYLBENZOATE EN C12-C15	0 - 10
	OCTYLDODECYL NOPENTANOATE	0 - 10
	TRIOLEATE DE SORBITAN	0,1 - 5
	HUILE MINERALE	1 - 10
15	CONSERVATEURS	QSP
	EAU	QSP
	PEMULEN TR2®	0,01 - 1
	GOMME XANTHANE	0 - 1
	TEA	pH 6 - 8

20

EXEMPLE 20 : Lotion anti-chute :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
25	PROVITAMINE B5	0,3
	PYRIDOXINE CHLORHYDRATE	0,3
	EXTRAIT HYDRO ALCOOLIQUE DE QUINQUINA	1
	EXTRAIT FLUIDE DE CRESSON	0,75
	EAU DE MENTHE POIVREE	5
30	PIROCTONOLAMINE	0,05
	SULFATE DE ZINC	0,10
	HUILE ESSENTIELLE DE ROMARIN	0,05
	ALCOOL ETHYLIQUE	23 (vol.)
	ALCOOL LAURIQUE ETHOXYLE	1,5
35	EAU DEMINERALISEE	QSP 100

EXEMPLE 21 : Mousse à raser :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	LANOLINE ACETYLEE	0,5
5	ACIDE STEARIQUE	7
	POTASSE HYDROXIDE	0,42
	TRI ETHANOLAMINE	2,5
	ALCOOL GRAS SUPERIEUR ETHOXYLE	3
	GLYCEROL	5
10	ALKANOLAMIDE D'ACIDES GRAS	0,5
	EXTRAIT D'ALOE VERA POUDRE	0,05
	D-PANTHENOL	0,5
	EAU DEMINERALISEE	100

15

EXEMPLE 22 : Shampoing :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	TEA COCO HYDROXYLED ANIMAL PROTEINE (40%)	7
20	HYDROLYSAT DE PROTEINES DE BLE	0,001
	LAURYL SULFATE D'AMMONIUM (28 %)	8
	LAURYL ETHER SULFATE DE SODIUM (28 %)	17
	BASE NACRANTE (20 %)	10
	D-PANTHENOL	0,5
25	EDTA 2Na	0,20
	HYDROXYPROPYL GUAR	0,30
	DMDM HYDANTOINE	0,20
	DETHANOLAMIDE D'ACIDES GRAS DE COPRAH	2,6
	ACIDE CITRIQUE	pH 6,5
30	PARFUM	QS
	EAU DEMINERALISEE	100

35

EXEMPLE 23 : Gel douche :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	HYDROLYSAT DE PROTEINES	0,001 - 5
5	LAURETHSULFATE DE SODIUM	20
	LAUROYL SARCOSINATE DE SODIUM	15
	COCAMIDOPROPYLBETAINE	5
	ACIDE MYRISTIQUE	5
	OCTYLDODECANOL	10
10	COCOATE DE GLYCERYLE HEPTAETHOXYLE	5
	TRIETHANOLAMINE	0,25
	MONSTEARATE DE GLYCEROL	1
	ISOHEXADECANE	5
	LAURAMIDE DETHANOLAMINE	4
15	GLYCEROL	1
	AUTRES ADDITIFS	0,75
	EAU	28

20 EXEMPLE 24 : Sérum dépigmentant / anti-radicalaire / Kératolytique :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE	0,0001 - 20
	HYDROLYSAT DE PROTEINES	0,001 - 5
	EXTRAIT DE PILOSELLE	0,1 - 10
25	ACIDE SALYCILIQUE	0,1 - 5
	VITAMINE C PCA	0,1 - 10
	HYDROQUINONE	0,1 - 5
	ALCOOL BATYLIQUE	0,05 - 1
	ALCOOL A 95°	10 - 75
30	ADIPATE D'ISOPROPYLE	5 - 15
	ACIDE OLEIQUE	0,01 - 1
	PROPYLENE GLYCOL	5 - 40
	KLUCEL MF	0,1 - 2
	EAU	QSP 100

35

EXEMPLE 25 : Gélule voie orale :

	LACTOSE	QSP	100
	AMIDON DE BLE		5
5	TALC		3
	STEARATE DE MAGNESIUM		0,5
	HYDROLYSAT DE PROTEINES		0,001 - 5
	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE		0,0001 - 20

10

EXEMPLE 26 : Masque :

	EAU DEMINERALISEE	QSP	100
	GLYCERINE		15
15	KAOLIN		15
	BUTYENE GLYCOL		7
	HECTORITE		4
	GLYCERYL STEARATE		3
	PEG 100 STEARATE		3
20	DIMETHICONE		2
	HUILE DE RICIN HYDROGENEE ETHOXYLEE		1
	DIOXYDE DE TITANE		1
	PARFUM		0,1
	TRIETHANOLAMINE		0,3
25	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE		0,0001 - 20
	HYDROLYSAT DE PROTEINES		0,001 - 5

EXEMPLE 27 : Emulsion visage :

30

	EAU DEMINERALISEE	QSP	100
	HUILE MINERALE		5
	HUILE DE RICIN HYDROGENEE ETHOXYLEE		153
	TRIETHANOLAMINE		71,5
35	DIMETHICONE		41
	CARBOMER		31
	PARFUM		30,2

OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE
AGENT CHELATEUR

0,0001 - 20
0,001 - 5

5 EXEMPLE 28 : Pain dermatologique :

	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE		0,0001 - 20
	AMIDON DE MAIS		25
	LAURYL SULFATE DE POTASSIUM		20
10	ALCOOL CETEARYLIQUE		14
	COCOYL ISETHIONATE DE SODIUM	QSP	100
	EAU DEMINERALISEE		0,3
	PARFUM		

15

EXEMPLE 29 : Savon :

	SUIF	QSP	100
	COCOATE DE SODIUM		19
20	PARFUM		1,5
	CIRE D'ABEILLE		0,15
	ESTER DE CETYLE		0,35
	OXYDE DE FER		0,02
	DIOXYDE DE TITANE		0,02
25	OLEAMIDE DE GLYCYLGLYCINE		0,0001 - 20

REVENDICATIONS

1. Utilisation de l'oléamide de glycyglycine pour fabriquer une composition destinée à lutter contre la glycation et l'élastose des fibres protéiques du tissu conjonctif.
5
2. Utilisation selon la revendication 1 pour lutter contre le vieillissement cutané photo-induit.
- 10 3. Utilisation selon la revendication 1 pour améliorer la qualité de la peau et des phanères.
4. Utilisation selon la revendication 1, pour lutter contre les complications du diabète.
15
5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la composition est une composition cosmétique, dermatologique ou alimentaire.
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la composition
20 contient 0,0001 à 20 % en poids d'oléamide de glycyglycine par rapport au poids total de la composition.
7. Utilisation selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisée en ce que la composition contient, en outre, un agent anti-glyquant comme l'amino-guanidine,
25 la glycyglycine ou le bromure de phénacylthiazolium.
8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un hydrolysat de protéine aux propriétés chélatrices.
- 30 9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient un agent de protection contre les UV, en particulier un écran minéral.

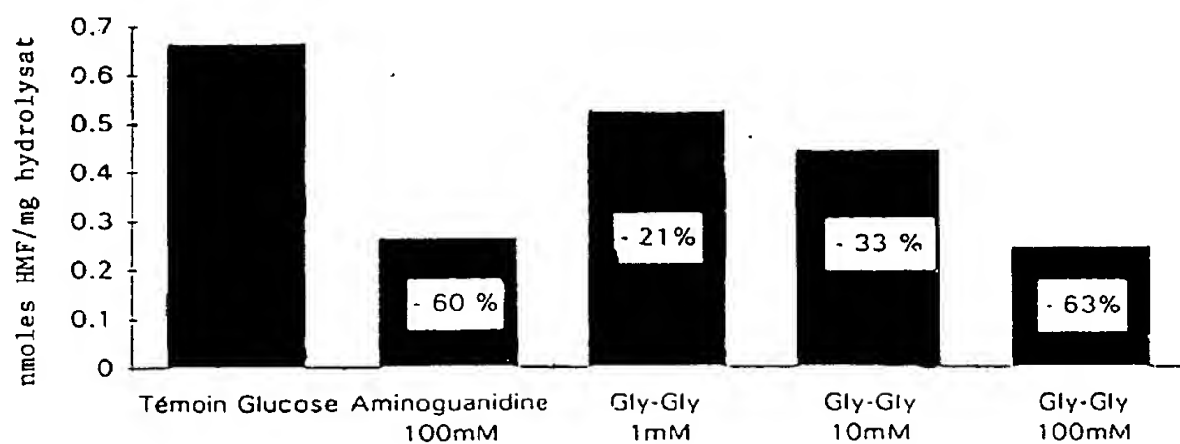


FIGURE 1

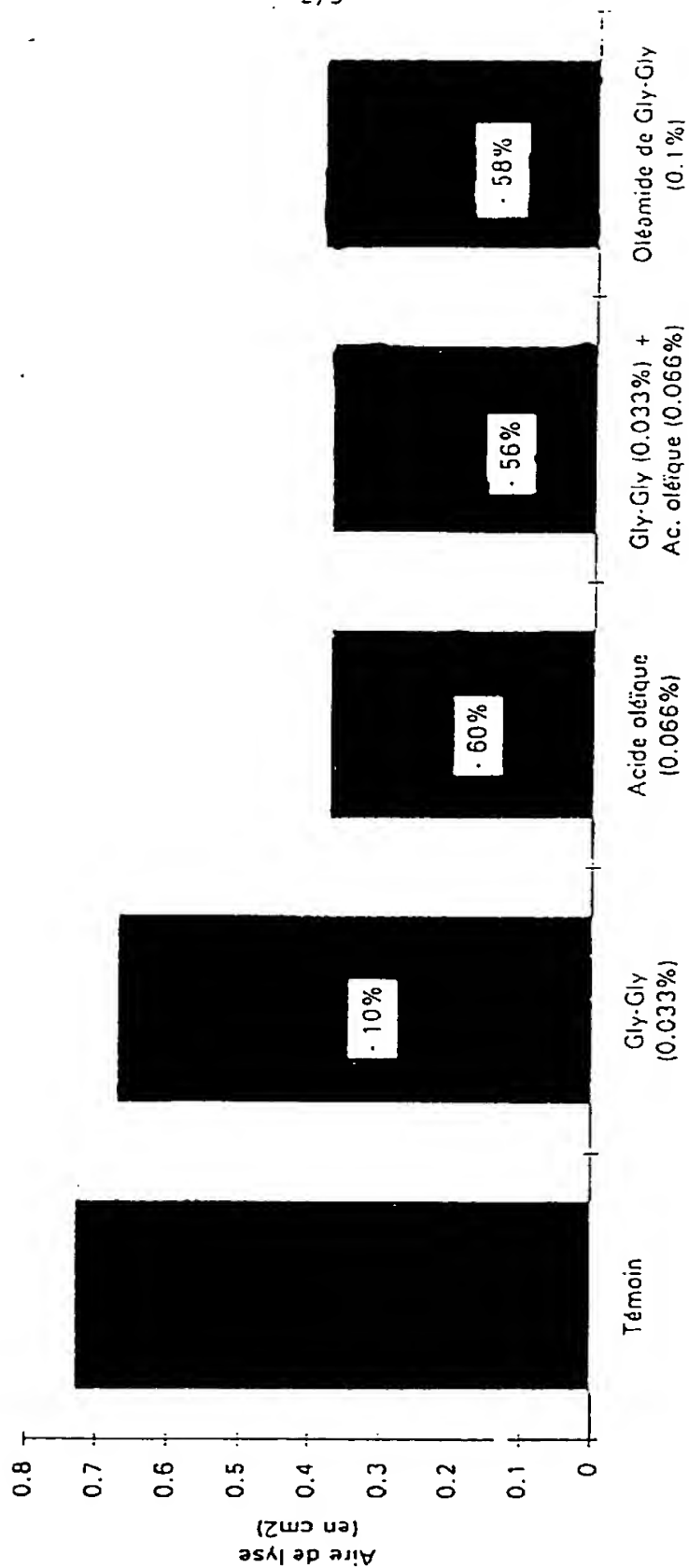


FIGURE 2

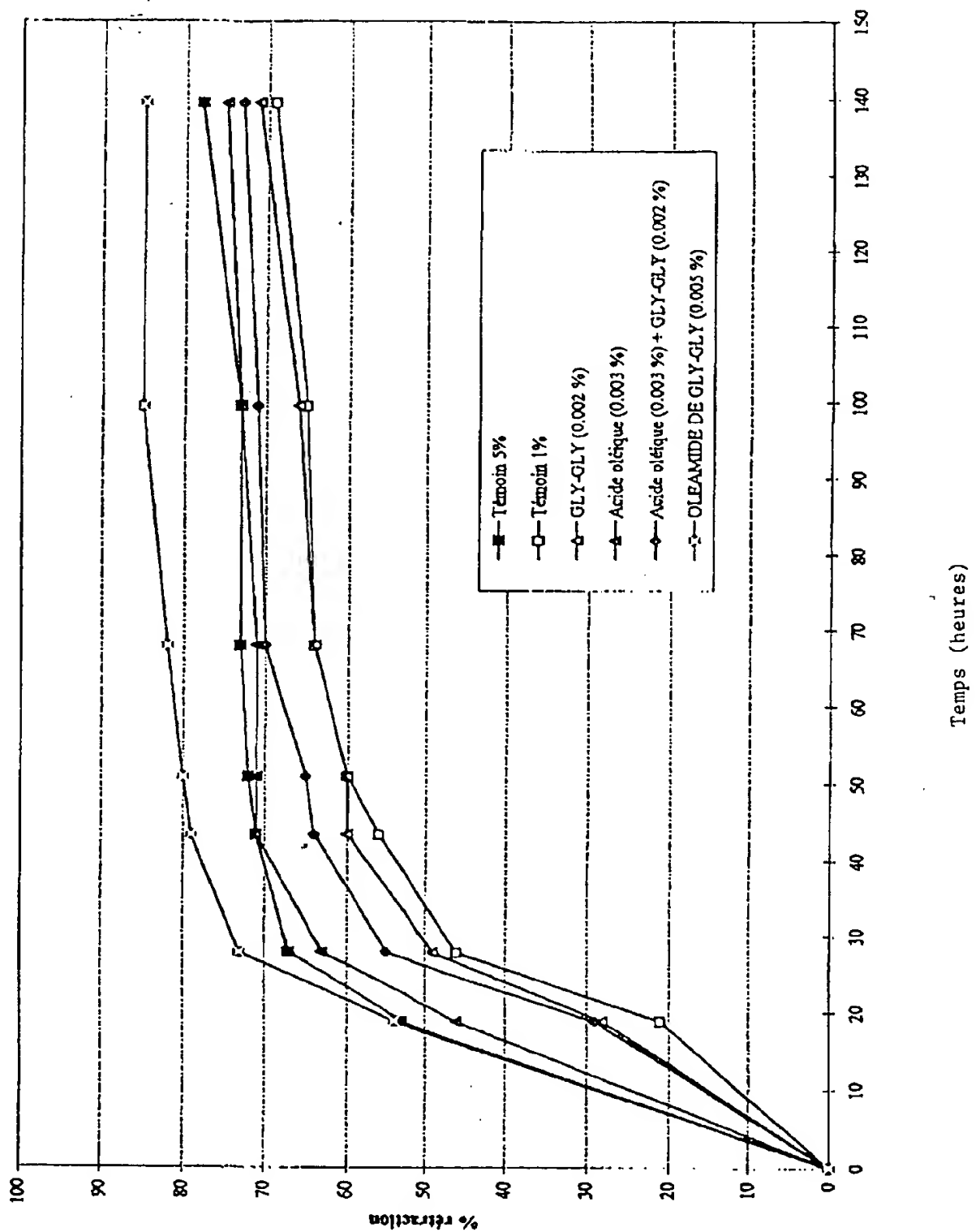


FIGURE 3

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 557798
FR 9803449

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 538 764 A (AJINOMOTO KK) 28 avril 1993 * le document en entier *	1,5,6
A	WO 96 28008 A (GUERLAIN S A ; HEUSELE CATHERINE (FR); LE BLAY JACQUES (FR)) 19 septembre 1996 * le document en entier *	1,5,6
A	FR 2 668 365 A (SEDERMA SA) 30 avril 1992 * le document en entier *	1,5,6
A	FR 2 666 226 A (THOREL JEAN NOEL) 6 mars 1992 * le document en entier *	1,5,6
D,A	US 4 732 690 A (SHAW JAMES E) 22 mars 1988 * le document en entier *	1,5,6
A	DATABASE WPI Week 8426 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 84-161105 XP002091813 & JP 59 084994 A (KAWAKEN FINE CHEM CO. LTD), 16 mai 1984 * abrégé *	1,5,6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K A23J
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
1 février 1999		Couckuyt, P
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

